

TRAITE D'OPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION
(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 13 juin 2001 (13.06.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/02282	Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341047/18401
Date du dépôt international (jour/mois/année) 09 août 2000 (09.08.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 11 août 1999 (11.08.99)
Déposant RICHARD, Joël etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

08 mars 2001 (08.03.01)

dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection a été faite

n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télecopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Antonia Muller no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

MARTIN, Jean-Jacques et al.
CABINET REGIMBEAU
20, rue de Chazelles
F-75847 Paris Cedex 17
FRANCE

[stamp]

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing <i>(day/month/year)</i>	12.11.2001
--	------------

Applicant's or agent's file reference
341047/18401

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/FR00/02282	International filing date <i>(day/month/year)</i> 09/08/2000	Priority date <i>(day/month/year)</i> 11/08/1999
Applicant MAINELAB et al.		

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the International preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. + 49-89 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: + 49-89 2399-4465

Authorized officer:

Tantum, P
Tel. +49 89 2399-8143



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or Agent's file reference 341047/18401	FOR FURTHER ACTION		See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/FR00/02282	International filing date (day/month/year) 09/08/2000	Priority date (day/month/year) 11/08/1999	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K9/16			
Applicant MAINELAB et al.			

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 7 sheets including this title page.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Instruction 607 of Administrative Instructions of the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement according to Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05/03/2001	Date of completion of this report 12.11.2001
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Authorized officer: Rinaldi, F Telephone No. +49 89 2399 7360

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/FR00/02282

I. Basis of the report

1. This report has been drawn up on the basis of the following elements (*the replacement sheets received by the receiving office in response to an invitation according to Article 14 are considered in the present report as "originally filed" and are not annexed to the report as they contain no amendments (Rules 70.16 and 70.17).*):

Description, pages:

1-17 as originally filed

Claims, No.:

1-10 as originally filed

Drawings, sheets:

1/2-2/2 as originally filed

2. ...With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is:

- the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
 - the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
 - the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- contained in the international application in written form.
 - filed together with the international application in computer readable form.
 - furnished subsequently to this Authority in written form.
 - furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
 - The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
 - The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/FR00/02282

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages:
- the claims, Nos.:
- the drawings, sheets/fig:

5. This report has been written disregarding (some of) the amendments, which were considered as going beyond the description of the invention, as filed, as is indicated below (Rule 70.2(c)):

(All replacement sheets comprising amendments of this nature should be indicated in point 1 and attached to this report).

6. Additional observations, if necessary:

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- restricted the claims.
- paid additional fees.
- paid additional fees under protest.
- neither restricted nor paid additional fees.

2. This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict the claims or pay additional fees.

3. This Authority found that, according to Rules 13.1, 13.2 and 13.3:

- the requirement of unity of invention is complied with.
- the requirement of unity of invention is not complied with, for the following reasons:
see separate sheet

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- all parts.
- the parts relating to claims Nos.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/FR00/02282

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-10
Inventive Step	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-10
Industrial Applicability	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-10

**2. Citations and explanations
see separate sheet**

VIII. Certain observations in the international application

The following observations on the clarity of the claims, descriptions, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:
see separate sheet

With regard to point IV

Lack of unity of the invention

In order for the criteria stated in R.13.1 and R.13.2 PCT to be satisfied, the subject-matter of the independent claims needs to be linked by a single inventive concept. Since the subject-matter of the independent claims 1, 9 and 10 is neither novel nor inventive (see point V below), it is considered that the application exhibits a lack of unity a posteriori.

With regard to point V

Reasoned statement according to article 35(2) regarding novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such declaration

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY; PENN STATE RES FOUND (US)) July 23, 1998 (1998-07-23)
D2: FR-A-2 753 639 (MICROENCAPSULATION CENTRE) March 27, 1998 (1998-03-27)
D3: EP-A-0 706 821 (MICROENCAPSULATION CENTRE) April 17, 1996 (1996-04-17)
D4: WO 96 29998 A (FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS SRL; PALLADO PAOLO (IT); BENEDETTI LUCA) October 3, 1996 (1996-10-03)

2. The subject-matter of the independent product claim 1, of the claims 2-8 dependent thereon and of the independent method claims 9 and 10 is not novel within the meaning of Art.33(2) PCT.

- 2.1 D1 describes, in claim 9, microparticles

- comprising an active principle,
- coated with an exterior layer of detergent such as a phospholipid, for example DPPC (see claims 14-16)
- having a density of less than 0.4 g/cm³ and
- having a mean diameter of 5 to 30 µm.

The active agent may be a protein such as insulin or calcitonin (claims 11 and 13). The microparticles of the invention are administered via the pulmonary route (claim 19). Said particles cannot be distinguished from the particles described in the present application using the technical characteristics mentioned in the independent claims. The product of claim 1 of the present application does not become novel just because it is obtained using a preparation method which is different from that disclosed in D1.

- 2.2 D2 discloses, in claim 1, the same method as that defined in the present claim 9. Microparticles having a mean diameter of 10 nm to 1 mm and preferably from 20 nm to 500 μm may be produced (claim 14 and p.9 I.10-15). The active agents may be chosen from peptides (claim 11). The coating agents may be poly(α -hydroxy acids), polyphosphazenes and polyamides (claim 2 and p.4 I.29 – p.6 I.13). The method of D2 involves the production of particles having an apparent density of between 0.02 g/cm³ and 0.8 g/cm³. The subject-matter of claims 1 and 9 is anticipated by D2.
- 2.3 D3 discloses, in claim 12, the same method as that defined in the present claim 10. Since the method is carried out under pressure, it goes without saying that said method is completed in a closed reactor (see also claim 17 and col.11 I.12–col.12 I.33). The microparticles obtained using this method may be used in aerosols (col.1 I.11). In addition, said microparticles have a mean diameter of 20 nm to 100 μm (claim 6 and col.2 I.38-41). The active agents are chosen from various peptides and other pharmacological substances (col.7 I.32-55). The coating agents are especially polymers such as poly(α -hydroxy acids) (claim 8 and col.5 I.14-col.6 I.31). The method of D3 involves the production of particles having an apparent density of between 0.02 g/cm³ and 0.8 g/cm³. The subject-matter of claims 1 and 10 is anticipated by D3.
- 2.4 D4 refers to microparticles having a mean diameter of 0.1 to 1 μm . These microparticles contain polypeptides, such as insulin and calcitonin, as active agents, and they may be administered via the pulmonary route (claims 1, 5, 6, 9 and 10). The method for preparing said microcapsules as such is revealed in claim 33 of D4. In addition, D4 describes microparticles which have been produced starting from a suspension of calcitonin in a solution of polysaccharide in DMSO. Particles having a mean diameter of 1 μm are formed by adding supercritical CO₂ and separating the DMSO/supercritical fluid mixture (example 9). Similarly, a polypeptide having pharmacological activity is incorporated into the microcapsules (example 12). In addition, the preparation, using supercritical fluids, of microparticles comprising proteins as active agents and having a mean diameter of 10-30 μm , is known from the prior art (D4 p.3 I.4-11 and p.3 I.26-p.4 I.1).
3. The subject-matter of the independent product claim 1 and also the claims 2-8 dependent thereon, and of the independent method claims 9 and 10, does not involve an inventive step within the meaning of Art.33(3) PCT.
- 3.1 Based on document D1, the problem which arises for those skilled in the art is

- to provide an alternative method for producing microparticles which can be administered via the pulmonary route.
- 3.2 The solution is found in the D2 or D3 methods which are directed towards the preparation of pharmaceutical microcapsules.
- 3.3 It goes without saying for those skilled in the art that the diameter of the particles to be administered via the pulmonary route must be between approximately 1 µm, for administration in the alveoli, and approximately 30 µm, for administration in the larynx.
- 3.4 The same solution is necessary based on document D4 as the closest state of the art.

With regard to point VIII

Observations relating to the international application

- 1 In light of the disclosures of p.7 I.12 to p.9 I.8, it appears that the section of the description which reveals coating agents (p.12 I.12-p.13 I.16) is not necessary (Art.6 PCT).
- 2 The independent claims (1, 9 and 10) do not appear to contain all the technical characteristics essential to the definition of the invention (Art.6 PCT; R.6.3 b)PCT and Directive C-III 4.4).

10/049185

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 14 NOV 2001

WIPO

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341047/18401	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/02282	Date du dépôt international (jour/mois/année) 09/08/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 11/08/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K9/16		
Déposant MAINELAB et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I Base du rapport
- II Priorité
- III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV Absence d'unité de l'invention
- V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI Certains documents cités
- VII Irrégularités dans la demande internationale
- VIII Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 05/03/2001	Date d'achèvement du présent rapport 12.11.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Rinaldi, F N° de téléphone +49 89 2399 7360



**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02282

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les éléments de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initiallement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-17 version initiale

Revendications, N°:

1-10 version initiale

Dessins, feuilles:

1/2-2/2 version initiale

2. En ce qui concerne la langue, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acide aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite:-
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02282

- de la description, pages : _____
- des revendications, n°s : _____
- des dessins, feuilles : _____
5. Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :
- (Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*
6. Observations complémentaires, le cas échéant :

IV. Absence d'unité de l'invention

1. En réponse à l'invitation à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles, le déposant a
- limité les revendications.
- payé des taxes additionnelles.
- payé des taxes additionnelles sous réserve.
- ni limité les revendications ni payé des taxes additionnelles.
2. L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime qu'il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité d'invention et décide, conformément à la règle 68.1, de ne pas inviter le déposant à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles.
3. L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime que, aux termes des règles 13.1, 13.2 et 13.3,
- il est satisfait à l'exigence d'unité de l'invention.
- il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité de l'invention, et ce pour les raisons suivantes :
voir feuille séparée
4. En conséquence, les parties suivantes de la demande internationale ont fait l'objet d'un examen préliminaire international lors de la formulation du présent rapport :
- toutes les parties de la demande.
- les parties relatives aux revendications n°s .

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02282

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-10
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-10
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-10
	Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée

Concernant le point IV**Absence d'unité de l'invention**

Afin que les critères énoncés à la R.13.1 et R.13.2 PCT soient satisfaits, il est nécessaire que l'objet des revendications indépendantes soit lié par un seul concept inventif. L'objet des revendications indépendantes 1, 9 et 10 n'étant ni nouveau, ni inventif (v. point V ci-dessous), il est estimé que la demande présente un défaut d'unité a posteriori.

Concernant le point V**Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventiv et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1 Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ;PENN STATE RES FOUND (US)) 23 juillet 1998 (1998-07-23)
D2: FR-A-2 753 639 (MICROENCAPSULATION CENTRE) 27 mars 1998 (1998-03-27)
D3: EP-A-0 706 821 (MICROENCAPSULATION CENTRE) 17 avril 1996 (1996-04-17)
D4: WO 96 29998 A (FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS SRL ;PALLADO PAOLO (IT); BENEDETTI LUCA) 3 octobre 1996 (1996-10-03)

2 L'objet de la revendication indépendante 1 de produit, des revendications 2-8 dépendantes de celle-ci et des revendications indépendantes 9 et 10 de procédé n'est pas nouveau au sens de l'Art.33(2) PCT.

2.1 D1 décrit dans la revendication 9 des microparticules

- comportant un principe actif,
- enrobées par une couche extérieure d'un détergent tel qu'un phospholipide, par exemple DPPC (v. revendications 14-16) ayant une densité inférieure à 0,4 g/cm³ et ayant un diamètre moyen de 5 à 30 µm.

L'agent actif peut être une protéine telle que l'insuline ou la calcitonine (revendications 11 et 13). Les microparticules de l'invention sont administrées par voie pulmonaire (revendication 19). Lesdites microparticules ne peuvent pas être distinguées des particules décrites dans la présente demande à l'aide des caractéristiques techniques mentionnés dans les revendications indépendantes. Le produit de la revendication 1 de la présente demande ne devient pas nouveau uniquement du fait qu'il est obtenu par un procédé de préparation qui est différent de celui divulgué dans D1.

- 2.2 D2 divulgue dans la revendication 1 la même méthode que celle définie à la présente revendication 9. Des microcapsules ayant un diamètre moyen de 10 nm à 1 mm et préféablement de 20 nm à 500 μm peuvent être produites (revendication 14 et p.9 l.10-15). Les agents actifs peuvent être choisis parmi les peptides (revendication 11). Les agents enrobants peuvent être les poly(α -hydroxyacides), les polyphosphazènes et les polyamides (revendication 2 et p.4 l.29-p.6 l.13). Le procédé de D2 implique la production de particules ayant une densité apparente entre 0,02g/cm³ et 0,8g/cm³. L'objet des revendications 1 et 9 est anticipé par D2.
- 2.3 D3 divulgue dans la revendication 12 la même méthode que celle définie à la présente revendication 10. Le procédé étant exécuté sous pression, il va de soi que ledit procédé est achevé dans un réacteur fermé (v. aussi revendication 17 et col.11 l.12-col.12 l.33). Les microparticules obtenues par ce procédé peuvent être utilisées dans des aérosols (col.1 l.11). De plus, lesdites microcapsules ont un diamètre moyen de 20 nm à 100 μm (revendication 6 et col.2 l.38-41). Les agents actifs sont choisis parmi différents peptides et autres substances pharmacologiques (col.7 l.32-55). Les agents enrobants sont surtout des polymères tels que les poly(α -hydroxyacides) (revendication 8 et col.5 l.14-col.6 l.31). Le procédé de D3 implique la production de particules ayant une densité apparente entre 0,02g/cm³ et 0,8g/cm³. L'objet des revendications 1 et 10 est anticipé par D3.
- 2.4 D4 fait mention de microparticules ayant un diamètre moyen de 0,1 à 1 μm . Celles-ci contiennent des polypeptides, tels que l'insuline et la calcitonine comme agents actifs, et elles peuvent être administrées par voie pulmonaire (revendications 1, 5, 6, 9 et 10). Le procédé pour la préparation desdites microcapsules en tant que tel est révélé dans la revendication 33 de D4. En outre, D4 décrit des microparticules qui ont été produites partant d'une suspension de calcitonine dans une solution de polysaccharide dans le DMSO. En ajoutant du CO₂ supercritique

et en séparant le mélange DMSO/fluide supercritique, des particules ayant un diamètre moyen de 1 µm sont formées (exemple 9). De même, un polypeptide ayant une activité pharmacologique est incorporé dans les microcapsules (exemple 12). De plus, préparer à l'aide de fluides supercritiques des micro-capsules comprenant des protéines comme agents actifs et ayant un diamètre moyen de 10-30 µm est connu de l'art antérieur (D4 p.3 I.4-11 et p.3 I.26-p.4 I.1).

- 3 L'objet des revendications indépendantes 1 de produit ainsi que les revendications dépendantes de celle-ci 2-8 et des revendications indépendantes 9 et 10 de procédé, n'implique pas d'activité inventive au sens de l'Art.33(3) PCT.
- 3.1 Partant du document D1, le problème qui se pose à l'homme de l'art est de fournir une méthode alternative pour la production de microcapsules qui peuvent être administrées par voie pulmonaire.
- 3.2 La solution est trouvée dans les procédés D2 ou D3 qui visent la préparation de microcapsules pharmaceutiques.
- 3.3 Il va de soi pour l'homme du métier que le diamètre des particules à administrer par voie pulmonaire doit être entre environ 1 µm pour l'administration dans les alvéoles et environ 30 µm pour l'administration dans le larynx.
- 3.4 La même solution s'impose partant du document D4 comme état de la technique le plus proche.

Concernant le point VIII

Observations relatives à la demande internationale

- 1 A la lumière des divulgations de la p.7 I.12 à la p.9 I.8, il semble que la partie de la description révélant des agents enrobant (p.12 I.12-p.13 I.16) ne soit pas nécessaire (Art.6 PCT).
- 2 Les revendications indépendantes (1, 9 et 10) ne semblent pas contenir toutes les caractéristiques techniques essentielles à la définition de l'invention (Art.6 PCT; R.6.3 b) PCT et Directive C-III 4.4).

101049186

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900

MAY 17 2002

RECEIVED

Applicant's or agent's file reference 341047/18401	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/FR00/02282	International filing date (day/month/year) 09 August 2000 (09.08.00)	Priority date (day/month/year) 11 August 1999 (11.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/16		
Applicant MAINELAB		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 08 March 2001 (08.03.01)	Date of completion of this report 12 November 2001 (12.11.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02282

1. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

 the international application as originally filed the description:

pages _____ 1-17 _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the claims:

pages _____ 1-10 _____, as originally filed

pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the drawings:

pages _____ 1/2-2/2 _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig _____5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02282

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- restricted the claims.
- paid additional fees.
- paid additional fees under protest.
- neither restricted nor paid additional fees.

2. This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- complied with.
- not complied with for the following reasons:

SEE SEPARATE SHEET

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- all parts.
- the parts relating to claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/FR 00/02282**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV

In order for the requirements of PCT Rules 13.1 and 13.2 to be met, the subject matter of the independent claims must be linked by a single inventive concept. Since the subject matter of independent Claims 1, 9 and 10 is not novel or inventive (see Box V below), the present application is considered *a posteriori* to lack unity of invention.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/02282

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u> </u>	YES
	Claims	<u>1-10 </u>	NO
Inventive step (IS)	Claims	<u> </u>	YES
	Claims	<u>1-10 </u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u> </u>	YES
	Claims	<u>1-10 </u>	NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-98/31346 (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY;
PENN STATE RES FOUND (US)) 23 July 1998 (1998-07-23)

D2: FR-A-2 753 639 (MICROENCAPSULATION CENTRE) 27 March 1998 (1998-03-27)

D3: EP-A-0 706 821 (MICROENCAPSULATION CENTRE) 17 April 1996 (1996-04-17)

D4: WO-A-96/29998 (FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS SRL;
PALLADO PAOLO (IT); BENEDETTI LUCA) 3 October 1996 (1996-10-03).

2. The subject matter of independent product Claim 1, Claims 2-8, which are dependent thereon, and independent method Claims 9 and 10 is not novel within the meaning of PCT Article 33(2).

- 2.1 Claim 9 of D1 describes microparticles
 - including an active principle
 - coated with an outer layer consisting of a detergent such as a phospholipid, for example DPPC (see Claims 14-16)
 - with a density of less than 0.4 g/cm³ and
 - an average diameter of 5 to 30 µm.

The active principle can be a protein such as insulin or calcitonin (Claims 11 and 13). The microparticles are administered via the pulmonary route (Claim 19). Said microparticles cannot be distinguished from the particles described in the present application by means of the technical features mentioned in the independent claims.

Product Claim 1 of the present application does not become novel only because it is achieved using a preparation method that is different from that disclosed in D1.

- 2.2 Claim 1 of D2 discloses the same method as that defined in the present Claim 9. Microparticles having an average diameter of 10 nm to 1 mm and preferably of 20 nm to 500 μm can be produced (Claim 14 and page 9, lines 10-15). The active principles can be selected from peptides (Claim 11). The coating agents can be poly(α -hydroxy acids), polyphosphazenes and polyamides (Claim 2 and page 4, line 29 - page 6, line 13). The method of D2 involves producing particles having an apparent density of 0.02 g/cm³ to 0.8 g/cm³. The subject matter of Claims 1 and 9 is anticipated by D2.
- 2.3 Claim 12 of D3 discloses the same method as that defined in the present Claim 10. Since the method is carried out under pressure, it is obvious that said method is carried out in a closed reactor (see also Claim 17 and column 11, line 12 - column 12, line 33). The microparticles obtained by this method can be used in aerosols (column 1, line 11). Moreover, said microcapsules have an average diameter of 20 nm to 100 μm (Claim 6 and column 2, lines 38-41). The active principles are selected

from various peptides and other pharmacological substances (column 7, lines 32-55). The coating agents are especially polymers such as poly(α -hydroxy acids) (Claim 8 and column 5, line 14 - column 6, line 31). The method of D3 involves producing particles having an apparent density of 0.02 g/cm³ to 0.8 g/cm³. The subject matter of Claims 1 and 10 is anticipated by D3.

- 2.4 D4 mentions microparticles that have an average diameter of 0.1 to 1 μ m. Said microparticles contain polypeptides, such as insulin and calcitonin, as active principles and can be administered via the pulmonary route (Claims 1, 5, 6, 9 and 10). The method for preparing said microcapsules as such is disclosed in Claim 33 of D4. Moreover, D4 describes microparticles that are produced starting with a calcitonin suspension in a polysaccharide solution in DMSO. By adding supercritical CO₂ and separating the DMSO/supercritical fluid mixture, particles having an average diameter of 1 μ m are formed (Example 9). Similarly, a polypeptide having a pharmacological activity is added to the microcapsules (Example 12). Furthermore, preparing microcapsules that have proteins as active principles and an average diameter of 10-30 μ m by means of supercritical fluids is known from the prior art (D4: page 3, lines 4-11 and page 3, line 26 - page 4, line 1).
3. The subject matter of independent product Claim 1 and Claims 2-8, which are dependent thereon, and independent method Claims 9 and 10, does not involve an inventive step within the meaning of PCT Article 33(3).

- 3.1 On the basis of document D1, the problem addressed by a person skilled in the art is that of providing an alternative method for producing microcapsules that can be administered via the pulmonary route.
- 3.2 The solution is found in the methods of D2 and D3, which aim to prepare pharmaceutical microcapsules.
- 3.3 It is obvious to a person skilled in the art that the diameter of the particles to be administered via the pulmonary route should be around 1 µm in order to be administered in the alveoli and around 30 µm in order to be administered in the larynx.
- 3.4 The same solution is arrived at if D4 is considered the closest prior art.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/FR 00/02282**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. In light of the disclosure on page 7, line 12 to page 9, line 8, it appears that the part of the description disclosing the coating agents (page 12, line 12 - page 13, line 16) is not necessary (PCT Article 6).
2. The independent Claims (1, 9 and 10) do not appear to contain all the technical features necessary for the definition of the invention (PCT Article 6, PCT Rule 6.3(b) and PCT Examination Guidelines, C-III, 4.4).

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

10/04/91 86

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341047/18401	POUR SUITE A DONNER	voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 02282	Date du dépôt international(jour/mois/année) 09/08/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 11/08/1999
Déposant MAINELAB		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuillets.

Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. **Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche** (voir le cadre I).
3. **Il y a absence d'unité de l'invention** (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

- le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégué,

- le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégué est la Figure n°

- suggérée par le déposant.
- parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00/02282

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/16 A61K9/50 A61K9/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ; PENN STATE RES FOUND (US)) 23 juillet 1998 (1998-07-23) page 8, ligne 11 - ligne 14 page 8, ligne 26 - ligne 29 page 9, ligne 12 - ligne 21 page 9, ligne 28 - dernière ligne page 10, ligne 12 - ligne 24 page 20, ligne 6 - ligne 9 page 20, ligne 21 - ligne 23 page 21, ligne 3 - ligne 9; revendications 1,3,5,6,9,11,13,14,16; exemples 1,5-11 --- -/-</p>	1-8

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 novembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/11/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Marttin, E

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00/02282

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 753 639 A (MICROENCAPSULATION CENTRE) 27 mars 1998 (1998-03-27) page 2, ligne 31 -page 3, ligne 3 page 3, ligne 9 - ligne 12 page 3, ligne 15 - ligne 23 page 3, ligne 36 -page 4, ligne 13 page 4, ligne 30 -page 6, ligne 9 page 8, ligne 7 - ligne 12 revendications 1,2,5,10-14,16; exemples ---	1-5,8,9
X	EP 0 706 821 A (MICROENCAPSULATION CENTRE) 17 avril 1996 (1996-04-17) colonne 2, ligne 25 - ligne 31 colonne 2, ligne 38 - ligne 41 colonne 2, ligne 57 -colonne 3, ligne 8 colonne 3, ligne 18 - ligne 29 colonne 5, ligne 18 - ligne 24 colonne 5, ligne 18 - ligne 40 colonne 5, ligne 57 -colonne 6, ligne 5 colonne 6, ligne 19 - ligne 31 colonne 7, ligne 7 - ligne 39 colonne 11, ligne 10 -colonne 12, ligne 2 revendications 1,5,6,11,17,20; exemples ---	1,2,4,6, 8,10
X	WO 96 29998 A (FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS SRL ;PALLADO PAOLO (IT); BENEDETTI LUCA) 3 octobre 1996 (1996-10-03) page 1, ligne 5 - ligne 17 page 5, dernière ligne -page 6, ligne 12 page 8, ligne 15 - ligne 19; revendications 1,2,5,6,9,10,26,29,30,33; exemple 9 -----	1,3,5, 7-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02282

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9831346	A 23-07-1998	US 5855913 A		05-01-1999
		EP 0954282 A		10-11-1999
		US 5985309 A		16-11-1999
FR 2753639	A 27-03-1998	AT 194926 T		15-08-2000
		DE 69702666 D		31-08-2000
		EP 0930936 A		28-07-1999
		WO 9813136 A		02-04-1998
EP 0706821	A 17-04-1996	AT 176764 T		15-03-1999
		CA 2201864 A		18-04-1996
		DE 69507891 D		25-03-1999
		DE 69507891 T		14-10-1999
		DK 784506 T		20-09-1999
		WO 9611055 A		18-04-1996
		EP 0784506 A		23-07-1997
		ES 2130666 T		01-07-1999
		GR 3030282 T		30-09-1999
		JP 10510243 T		06-10-1998
		US 6087003 A		11-07-2000
WO 9629998	A 03-10-1996	IT PD950065 A		30-09-1996
		IT PD960021 A		05-08-1997
		AU 695207 B		06-08-1998
		AU 5274996 A		16-10-1996
		CA 2216919 A		03-10-1996
		EP 0817620 A		14-01-1998

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITEMENT DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
22 février 2001 (22.02.2001)

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/12160 A1

PCT

(51) Classification internationale des brevets²: A61K 9/16, 9/50, 9/00

(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/02282

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international: 9 août 2000 (09.08.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/10411 11 août 1999 (11.08.1999) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):
MAINELAB [FR/FR]; 8, rue André Boquel, Parc Scientifique des Capucins, F-49100 Angers (FR).

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): RICHARD, Joël [FR/FR]; La Modais, Blou, F-49160 Longue (FR). DULIEU, Claire [FR/FR]; 33 bis, rue Racine, F-49000 Angers (FR). LE MEURLAY, Dominique [FR/FR]; 17, avenue du Général Lamoricière, F-49100 Angers (FR). BENOIT, Jean-Pierre [FR/FR]; 45, allée des Châtaigniers, F-49240 Avrillé (FR).

Publiée:

— *Avec rapport de recherche internationale.*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: MICROPARTICLES FOR PULMONARY ADMINISTRATION

(54) Titre: MICROPARTICULES POUR ADMINISTRATION PULMONAIRE

WO 01/12160 A1

(57) Abstract: The invention concerns a biocompatible microparticle designed to be inhaled comprising at least an active principle and at least a layer coating said active particle which is the outer layer of said microparticle, said outer layer comprising at least a coating agent. The invention is characterised in that said microparticle has a mean diameter ranging between 1 µm and 30 µm, an apparent density ranging between 0.02 g/cm³ and 0.8 g/cm³ and it is obtainable by a method comprising essential steps which consist in bringing together a coating agent and an active principle and introducing a supercritical fluid, under agitation in a closed reactor.

(57) Abrégé: La présente invention concerne une microparticule biocompatible destinée à être inhalée comprenant au moins un principe actif et au moins une couche enrobant ce principe actif qui est la couche externe de ladite microparticule, ladite couche externe contenant au moins un agent enrobant, caractérisée en ce que ladite microparticule possède un diamètre moyen compris entre 1 µm et 30 µm, une densité apparente comprise entre 0,02 g/cm³ et 0,8 g/cm³ et qu'elle est susceptible d'être obtenue selon un procédé comprenant les étapes essentielles qui sont la mise en présence d'un agent enrobant avec un principe actif et l'introduction d'un fluide supercritique, sous agitation dans un réacteur fermé.

« Microparticules pour administration pulmonaire »

La présente invention concerne le domaine des microparticules
5 destinées à être administrées par la voie pulmonaire.

Une étude bibliographique a permis de mettre en évidence que de nombreuses recherches relatives à cette technologie ont été effectuées.

Des aérosols pour la libération d'agents thérapeutiques dans les voies respiratoires ont été décrits par exemple (Adjei, A. et Garren, J.
10 Pharm. Res., 7 : 565-569 (1990) ; et Zanen, P. et Lamm, J.W.J. Int. J. Pharm., 114 : 111-115 (1995)). Les voies respiratoires comprennent les voies respiratoires supérieures qui incluent le larynx et l'oro-pharynx , et les voies respiratoires inférieures incluant la trachée qui se poursuit en bifurcations : les bronches et les bronchioles. Les bronchioles terminales
15 se divisent ensuite en bronchioles respiratoires qui conduisent à la zone ultime du système respiratoire, les alvéoles pulmonaires encore nommées le poumon profond (Gonda, I. « Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract, » dans Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 6 : 273-313 (1990)). Le poumon profond ou les alvéoles sont la cible principale des aérosols thérapeutiques par inhalation destinés à la voie systémique. Les aérosols destinés à être inhalés ont déjà été utilisés pour le traitement de troubles pulmonaires locaux tel que l'asthme et la fibrose cystique (Anderson et al., Am. Rev. Respir. Dis., 140 : 1317-1324 (1989)). En outre, ils peuvent être
20 utilisés pour la libération systémique de peptides et de protéines (Patton et Platz, Advanced Drug Delivery Reviews, 8 : 179-196 (1992)). Cependant on rencontre un certain nombre de difficultés lorsque l'on veut appliquer la libération médicamenteuse par voie pulmonaire à la libération de macromolécules. Parmi ces difficultés, on compte la dénaturation de la protéine lors de la nébulisation, une perte significative du taux de médicaments inhalés dans l'oro-pharynx (qui excède souvent 80 %), un mauvais contrôle de la zone de déposition, une mauvaise reproductibilité
25
30

des résultats thérapeutiques due aux variations des modèles respiratoires, une absorption trop rapide des médicaments générant des effets toxiques locaux, et une phagocytose par les macrophages du poumon.

Le poumon humain peut éliminer ou dégrader rapidement les 5 produits hydrolysables déposés sous forme d'aérosols, ce phénomène se déroule généralement sur une période comprise entre quelques minutes et quelques heures. Dans les voies pulmonaires supérieures, l'épithélium cilié contribue au phénomène de « mucociliary escalator » par lequel les particules sont entraînées depuis les voies pulmonaires jusqu'à la bouche 10 (Pavia, D. « Lung Mucociliary Clearance, » in *Aerosols and the Lung : Clinical and Experimental Aspects*, Clarke, S.W. et Pavia, D., Eds., Butterworths, London, 1984. ; Anderson et al., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 140 : 1317-1324 (1989)). Dans le poumon profond les macrophages alvéolaires sont capables de phagocyter les particules aussitôt après leur déposition.

15 Les thérapies locales et systémiques par inhalation permettent généralement une libération contrôlée et relativement lente du principe actif (Gonda, I., « Physico-chemical principles in aerosol delivery, » in : *Topics in Pharmaceutical Sciences 1991*, D.J.A. Crommelin et K.K. Midha, Eds., Stuttgart : Medpharm Scientific Publishers, pp. 95-117 (1992)). La 20 libération lente de l'aérosol thérapeutique peut prolonger le temps de séjour du médicament administré dans les voies pulmonaires ou dans les acini et diminuer le taux d'entrée des médicaments dans le flux sanguin. Ainsi la tolérance du patient est augmentée par réduction de la fréquence des administrations (Langer, R., *Science*, 249 : 1527-1533 (1990) ; et 25 Gonda, I. « Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract, » dans *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* 6 : 273-313 (1990)).

Parmi les inconvénients que représentent les formulations de 30 poudres sèches, on dénombre le fait que les poudres de particules ultra-fines présentent des propriétés d'écoulement et de nébulisation généralement mauvaises, conduisant à l'obtention de fractions d'aérosols

qui sont admises dans le système respiratoire de manière relativement lente, ces fractions de l'aérosol inhalé se déposent généralement dans la bouche et dans la gorge (Gonda, I., dans Topics in Pharmaceutical Sciences 1991, D. Crommelin et K. Midha, Editors, Stuttgart : Medpharm 5 Scientific Publishers, 95-117 (1992)).

Le principal problème rencontré avec la plupart des aérosols est l'agrégation particulaire générée par les interactions inter-particules telles que les interactions hydrophobes, électrostatiques et capillaires. Une thérapie efficace par inhalation de poudre sèche pour la libération à la fois 10 immédiate et soutenue d'agents thérapeutiques, à la fois au niveau local et systémique, nécessite l'utilisation d'une poudre présentant une agrégation minimale qui permet d'éviter ou au moins de suspendre les mécanismes de clairance naturelle du poumon jusqu'au moment où le principe actif est libéré.

15 Il existe actuellement une demande d'aérosols pour inhalation améliorés destinés à la libération pulmonaire d'agents thérapeutiques. De même il existe actuellement un besoin de supports de médicament qui sont capables de libérer le médicament en quantité efficace dans les voies pulmonaires ou dans les zones alvéolaires des poumons.

20 En outre, il existe aussi un besoin de supports de médicaments qui puissent être utilisés en tant qu'aérosols pour inhalation qui soient biodégradables et qui permettent de libérer les médicaments de façon contrôlée dans les voies pulmonaires et la zone alvéolaire des poumons, de même il existe une demande de particules pour la libération de 25 médicament au niveau pulmonaire qui présentent des propriétés de nébulisation améliorées.

Ces recherches tendent à montrer qu'il est difficile de préparer des microparticules qui répondent aux critères que leur imposent leurs applications dans des conditions efficaces.

30 Afin de présenter une efficacité suffisante, ces microparticules ne doivent pas être endommagées au cours de l'administration, lors de leur passage sous forme nébulisée. La biodisponibilité de ces microparticules

doit atteindre une valeur suffisamment élevée, or la biodisponibilité des microparticules de l'art antérieur n'excède généralement pas 50 %, à cause d'un faible taux de déposition des microparticules dans les régions pulmonaires alvéolaires.

5 En outre, afin de conserver leur efficacité lors d'une administration pulmonaire, les microparticules une fois déposées dans les alvéoles, doivent être suffisamment stables dans la muqueuse de la surface de ces alvéoles.

Ainsi il peut s'avérer intéressant de préparer des microparticules à 10 libération immédiate ou retardée, au niveau local ou systémique, cependant ces microparticules présentent généralement une couche externe dont l'épaisseur par rapport au diamètre de ladite particule n'est pas négligeable.

15 Les microparticules selon l'invention sont constituées d'un cœur contenant la matière active enrobée d'une couche d'agent enrobant déposée par la technique du fluide supercritique. Cette structure particulière les distingue des microparticules de l'art antérieur qui sont des microsphères matricielles obtenues par des techniques d'émulsion-évaporation de solvant, d'extraction de solvant par des phases aqueuses 20 ou de nébulisation-séchage de solution organique.

Par conséquent, la présente invention concerne des microparticules biocompatibles destinées à être inhalées comprenant au moins un principe actif et au moins une couche enrobant ce principe actif qui est la couche externe desdites microparticules, ladite couche externe contenant 25 au moins un agent enrobant, lesdites microparticules possèdant un diamètre moyen compris entre 1 µm et 30 µm, une densité apparente comprise entre 0,02 g/cm³ et 0,8 g/cm³, et étant susceptibles d'être obtenues selon un procédé comprenant les étapes essentielles qui sont la mise en présence d'un agent enrobant avec un principe actif et 30 l'introduction d'un fluide supercritique, sous agitation dans un réacteur fermé.

Ces microparticules ne s'agglomèrent pas lorsqu'elles sont administrées, et peuvent éventuellement permettre une libération prolongée du principe actif. Les microparticules selon l'invention présentent une biodisponibilité supérieure à 60% et de préférence 5 supérieure à 80% grâce à une amélioration du taux de déposition des particules dans les zones pulmonaires alvéolaires.

Il a ainsi été mis en évidence que la mise en œuvre d'un procédé de préparation de microparticules par une technique dite du fluide supercritique en utilisant, en tant qu'agent enrobant, des matériaux 10 biocompatibles judicieusement choisis permet d'obtenir des microparticules de taille contrôlée et qui présentent un état de surface tel que lesdites microparticules ne s'agglomèrent pas et se déposent dans les zones pulmonaires alvéolaires.

Les microparticules biocompatibles destinées à l'inhalation selon 15 l'invention possèdent une couche externe comprenant un agent enrobant qui empêche l'agrégation de ces particules entre elles. Le taux de couverture de la surface des particules est au moins supérieur à 50 %, de préférence supérieur à 70 %, plus préférentiellement encore supérieur à 85 %. La qualité de cet enrobage est essentiellement due à la technique 20 du fluide supercritique.

Ledit procédé comprend deux étapes essentielles qui sont la mise en présence d'un agent enrobant avec un principe actif et l'introduction d'un fluide supercritique afin d'assurer la coacervation de l'agent enrobant. Il ressort clairement de la suite de la description, que ces deux étapes ne 25 sont pas obligatoirement effectuées dans l'ordre annoncé.

Le premier procédé de préparation des microparticules selon l'invention se distingue du second procédé par le fait que l'agent enrobant n'est à aucun moment en solution dans le fluide à l'état liquide ou 30 supercritique.

En effet, une première mise en œuvre du procédé selon l'invention comprend les étapes suivantes :

- mettre en suspension un principe actif dans une solution d'au moins un agent enrobant sensiblement polaire dans un solvant organique,
5 ledit principe actif étant insoluble dans le solvant organique,
ledit agent enrobant sensiblement polaire étant insoluble dans un fluide à l'état supercritique,
ledit solvant organique étant soluble dans un fluide à l'état supercritique,
- mettre en contact la suspension avec un fluide à l'état supercritique, de façon à désolvater de façon contrôlée l'agent enrobant sensiblement polaire et assurer sa coacervation,
10 - extraire substantiellement le solvant au moyen d'un fluide à l'état supercritique et évacuer le mélange fluide supercritique/solvant,
- récupérer les microparticules.

Le fluide utilisé pour la mise en œuvre de ce premier procédé est de préférence le CO₂ liquide ou à l'état supercritique.

Le solvant organique utilisé pour la mise en œuvre de ce premier procédé est généralement choisi dans le groupe constitué par les cétones,
20 les alcools et les esters.

La mise en contact du fluide supercritique avec la suspension de principe actif contenant l'agent enrobant en solution est effectuée par introduction du fluide supercritique dans un autoclave contenant déjà la suspension.

25 Lorsque le fluide supercritique employé est le CO₂ on peut utiliser du CO₂ sous forme liquide ou directement du CO₂ à l'état supercritique.

Selon une autre variante, on peut aussi mettre la suspension en contact avec du CO₂ liquide qui passera ensuite à l'état supercritique par augmentation de la pression et/ou de la température dans l'autoclave afin
30 d'extraire le solvant.

Lorsque l'on choisit d'utiliser la variante CO₂ liquide, la température est choisie de préférence entre 20 et 30°C et la pression entre 80 et 150

10^5 Pa. Lorsque la variante CO₂ supercritique est utilisée, on choisit généralement la température entre 35 et 60°C, de préférence entre 35 et 50°C, et la pression entre 80 et 250 10^5 Pa, de préférence entre 100 et 220 10^5 Pa.

5 La masse de solvant organique introduite dans l'autoclave représente au moins 3 %, de préférence entre 3,5 % et 25 % de la masse du fluide supercritique ou liquide utilisé pour provoquer la désolvatation de l'agent enrobant. Les microparticules obtenues par la mise en œuvre de ce premier procédé présentent une couche externe quasiment exempte de solvant, la quantité de solvant dans la couche externe est en effet inférieure à 500 ppm.

10

Les agents enrobants utilisables pour la mise en œuvre de ce premier procédé sont plus particulièrement :

- les (co)polymères biodégradables des acides α -hydroxycarboxyliques, 15 notamment les homopolymères et copolymères des acides lactiques et glycoliques, et plus particulièrement les PLA (Poly-L-lactide) et les PLGA (Poly-Lactic-co-Glycolic-Acid),
- les polymères-blocs amphiphiles de type polyacide lactique-polyoxyde d'éthylène,
- 20 - les polymères biocompatibles de type polyéthylène glycol, polyoxyde d'éthylène,
- les polyanhydrides, les poly(ortho esters), les poly- ϵ -caprolactones et leurs dérivés,
- les poly (β -hydroxybutyrate), poly(hydroxyvalérate) et les copolymères 25 poly (β -hydroxybutyrate-hydroxyvalérate),
- le polyacide malique,
- les polyphosphazènes,
- les copolymères-blocs de type polyoxyde d'éthylène-polyoxyde de propylène,
- 30 - les poly(acides aminés),
- les polysaccharides,

- les phospholipides comme les phosphatidyl glycérols, les diphasphatidyl glycérols à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPG, DMPG, DPPG, DSPG), les phosphatidylcholines, les diphasphatidylcholines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPC, DMPC, DPPC, DSPC), les diphasphatidyl éthanolamines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPE, DMPE, DPPE, DSPE), les diphasphatidyl séries à chaînes de C12 à C18 (DLPS, DMPS, DPPS, DSPS), et les mélanges qui contiendraient les phospholipides cités,
- les esters d'acides gras tels que les stéarates de glycéryle, le laurate de glycéryle, le palmitate de cétyle, ou les mélanges qui contiendraient ces composés,
- les mélanges qui contiendraient les composés cités ci-dessus.

La mise en œuvre du deuxième procédé selon l'invention consiste à mettre un principe actif en suspension dans un fluide supercritique contenant au moins un agent enrobant dissous dans celui-ci puis à modifier les conditions de pression et /ou de température du milieu pour assurer la coacervation des particules, par précipitation de l'agent enrobant autour des particules de principe actif, c'est-à-dire assurer la coacervation des particules par modification physico-chimique du milieu.

Les agents enrobants utilisables pour la mise en œuvre de ce deuxième procédé sont plus particulièrement :

- les phospholipides comme les phosphatidyl glycérols, les diphasphatidyl glycérols à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPG, DMPG, DPPG, DSPG), les phosphatidylcholines, les diphasphatidylcholines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPC, DMPC, DPPC, DSPC), les diphasphatidyl éthanolamines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPE, DMPE, DPPE, DSPE), les diphasphatidyl séries à chaînes de C12 à C18 (DLPS, DMPS, DPPS, DSPS), et les mélanges qui contiendraient les phospholipides cités,
- les mono, di, triglycérides dont les chaînes d'acides gras vont de C4 à C22, et les mélanges les contenant,

- les mélanges de glycérides et d'esters de polyéthylène glycol,
 - le cholestérol,
 - les esters d'acides gras tels que les stéarates de glycéryle, le laurate de glycéryle, le palmitate de cétyle,
- 5 - les mélanges qui contiendraient les composés cités ci-dessus.

Les polymères biodégradables ou bioérodibles solubles dans un fluide supercritique peuvent également être utilisés dans ce second procédé.

La coacervation (ou agrégation) d'un agent enrobant est provoquée
10 par modification physico-chimique d'un milieu contenant une substance active en suspension dans une solution d'agent enrobant dans un solvant, ledit solvant étant un fluide supercritique.

Le fluide supercritique préférentiellement utilisé est le CO₂ supercritique (CO₂SC), les conditions de fonctionnement initiales typiques
15 de ce deuxième procédé seront d'environ 31 à 80°C et les pressions de 75 à 250 10⁵ Pa, bien que l'on puisse utiliser des valeurs plus élevées de l'un ou l'autre des deux paramètres ou les deux, à condition bien sûr que les valeurs plus élevées n'aient aucun effet nuisible ou de dégradation sur le principe actif en cours de revêtement, ni sur les agents enrobants.

20 Par ailleurs, on peut aussi choisir d'autres fluides utilisés couramment en tant que fluides supercritiques. On citera notamment l'éthane, qui devient supercritique au-delà de 32°C et 48 10⁵ Pa, le dioxyde d'azote dont le point critique est de 36°C et 72 10⁵ Pa, le propane dont le point critique est de 96°C et 42 10⁵ Pa, le trifluorométhane dont le point critique est de 26°C et 47 10⁵ Pa, et le chlorotrifluorométhane dont le point critique est de 29°C et 39 10⁵ Pa.

30 Ce deuxième procédé implique la mise en suspension, dans un autoclave fermé et agité, d'un principe actif non soluble dans le fluide supercritique, ledit fluide supercritique contenant un agent enrobant qui se trouve à l'état de soluté.

La pression et/ou la température sont ensuite modifiées de manière à diminuer la solubilité de l'agent enrobant dans le fluide. Ainsi l'affinité de l'agent enrobant pour le principe actif s'accroît de façon telle que cet enrobant s'adsorbe autour du principe actif. Une fois cet agent enrobant déposé sur le principe actif, l'autoclave est dépressurisé et les microparticules sont récupérées.

Pour mettre en œuvre ce deuxième procédé, on place le principe actif à revêtir et le ou les agent(s) enrobant(s) dans un autoclave équipé d'un agitateur, puis on pressurise le système en introduisant dans l'autoclave un fluide amené dans des conditions supercritiques. Puis, on modifie la température et/ou la pression à l'intérieur de l'autoclave d'une manière contrôlée et régulée de sorte à réduire progressivement la solubilité du ou des agents enrobants. Lorsque la solubilité de ce ou ces agents enrobants dans le fluide supercritique diminue, il(s) précipite(nt) et l'affinité de ces agents pour la surface du principe actif conduit à leur adsorption sur cette surface. Une variante de ce procédé consiste à placer l'agent enrobant dans l'autoclave avant d'y introduire le principe actif ou encore en y introduisant simultanément le principe actif et un fluide susceptible de passer à l'état supercritique. La pressurisation de l'autoclave pour produire un état de fluide supercritique provoquera alors la dissolution de l'agent enrobant dans ledit fluide supercritique.

Selon une autre variante du procédé, le principe actif est placé dans un autoclave équipé d'un agitateur, l'agent enrobant est placé dans un second autoclave équipé d'un agitateur dans lequel est introduit le fluide susceptible de passer à l'état supercritique. L'agent enrobant est amené à l'état de soluté par augmentation de la température et de la pression, puis est transféré dans l'autoclave où se trouve le principe actif.

On assure ainsi le dépôt de l'agent enrobant de façon telle que cet agent épouse la surface du principe actif.

Le principe actif peut se présenter sous la forme d'un liquide qui peut ainsi former une émulsion dans le fluide supercritique, de particules solides préformées, et notamment de microparticules éventuellement déjà

enrobées par exemple avec des mono- ou disaccharides. Les vitesses d'agitation peuvent varier entre 150 et 700 tours/min pour les particules solides et entre 600 et 1000 tours/min lorsque le principe actif est un liquide.

5 Une telle agitation assure la mise en suspension du principe actif dans le fluide supercritique lorsque celui-ci est introduit. Les conditions supercritiques sont assurées par une modification de la température et/ou de la pression à l'intérieur de l'autoclave. Ainsi, lorsque le fluide supercritique est le CO₂, la température de l'autoclave est comprise entre
10 35 et 80°C, de préférence entre 35 et 50°C, et la pression est comprise entre 100 et 250 10⁵ Pa, et de préférence entre 180 et 220 10⁵ Pa.

Lorsque le fluide supercritique est l'éthane, la température de l'autoclave est comprise entre 35 et 80°C, de préférence entre 35 et 50°C, et la pression est comprise entre 50 et 200 10⁵ Pa, et de préférence entre
15 50 et 150 10⁵ Pa.

Lorsque le fluide est le propane, la température de l'autoclave est comprise entre 45 et 80°C, de préférence entre 55 et 65°C, et la pression est comprise entre 40 et 150 10⁵ Pa.

20 L'agent enrobant est introduit dans l'autoclave en même temps que le fluide supercritique ou bien avant l'introduction dans l'autoclave du fluide supercritique. En tous les cas pour assurer une bonne solubilisation de l'agent enrobant dans le fluide supercritique, on maintient le système à l'équilibre sous agitation, on établit la concentration adéquate en principe actif et en agent enrobant en fonction des microparticules voulues et on
25 laisse cet équilibre sous agitation pendant une heure. On module ensuite la température et la pression à une vitesse suffisamment lente pour transférer complètement le ou les agents enrobants du fluide supercritique à la surface du principe actif et on dépressurise le système pour isoler les microparticules que l'on retire de l'autoclave.

30 Les microparticules selon la présente invention présentent un diamètre compris entre 1 µm et 30 µm, de préférence compris entre 1 µm et 15 µm, et de manière encore plus préférée entre 2 µm et 10 µm et une

densité apparente comprise entre 0,02 g/cm³ et 0,8 g/cm³ et de préférence comprise entre 0,05 g/cm³ et 0,4 g/cm³.

Le rapport massique principe actif/agent enrobant de ces microparticules est de préférence compris entre 95/5 et 5/95.

5 Dans le cas de microparticules à libération contrôlée, la quantité de principe actif est faible par rapport à l'agent enrobant, le rapport massique principe actif/agent enrobant est alors compris entre 5/95 et 20/80, au contraire dans le cas où l'enrobage est destiné à stabiliser la particule, notamment lorsque la microparticule est à libération immédiate, le rapport
10 massique principe actif/agent enrobant est généralement compris entre 95/5 et 70/30 et de préférence entre 95/5 et 80/20.

Les agents enrobants des microparticules selon l'invention appartiennent avantageusement aux familles suivantes :

- les (co)polymères biodégradables des acides α -hydroxycarboxyliques, notamment les homopolymères et copolymères des acides lactiques et glycoliques, et plus particulièrement les PLA (Poly-L-lactide) et les PLGA (Poly-Lactic-co-Glycolic-Acid),
- les mono, di, triglycérides dont les chaînes d'acides gras vont de C4 à C22, et les mélanges les contenant,
- 20 - les mélanges de glycérides et d'esters de polyéthylène glycol,
- le cholestérol,
- les polymères-blocs amphiphiles de type polyacide lactique-polyoxyde d'éthylène,
- les polymères biocompatibles de type polyéthylène glycol, polyoxyde d'éthylène,
- 25 - les polyanhydrides, les poly(ortho esters), les poly- ϵ -caprolactones et leurs dérivés,
- les poly (β -hydroxybutyrate), poly(hydroxyvalérate) et les copolymères poly (β -hydroxybutyrate-hydroxyvalérate),
- 30 - le polyacide malique,
- les polyphosphazènes,

- les copolymères-blocs de type polyoxyde d'éthylène-polyoxyde de propylène,
 - les poly(acides aminés),
 - les polysaccharides,
- 5 - les phospholipides comme les phosphatidyl glycérols, les diphosphatidyl glycérols à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPG, DMPG, DPPG, DSPG), les phosphatidylcholines, les diphosphatidylcholines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPC, DMPC, DPPC, DSPC), les disphosphatidyl étanolamines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPE, DMPE, DPPE, DSPE), les diphosphatidyl séries à chaînes de C12 à C18 (DLPS, DMPS, DPPS, DSPS), et les mélanges qui contiendraient les phospholipides cités,
- 10 - les esters d'acides gras tels que les stéarates de glycéryle, le laurate glycéryle, le palmitate de cétyle,
- 15 - les mélanges d'au moins deux composés choisis parmi les dérivés gras cités ci-dessus et tels qu'ils présentent des solubilités adaptées.

Selon l'agent enrobant, la solubilité dans les fluides supercritiques, et les conditions d'enrobage, on pourra ainsi mettre en œuvre le premier ou le deuxième procédé décrits précédemment.

20 Ledit principe actif peut se présenter sous la forme d'un liquide, d'une poudre solide ou d'une particule solide poreuse inerte comprenant sur sa surface un principe actif.

Les principes actifs utilisés sont choisis parmi des composés thérapeutiques et prophylactiques très variés. Ils sont plus 25 particulièrement choisis parmi les protéines et les peptides tels que l'insuline, la calcitonine, les analogues de l'hormone LH-RH, les polysaccharides tels que l'héparine, les anti-asthmatiques tels que le budésonide, le dipropionate de bêclométasone et son métabolite actif le 17-monopropionate de bêclométasone, les hormones béta-estradiol, la 30 testostérone, les bronchodilatateurs tels que l'albutérol, les agents cytotoxiques, les corticoïdes, les antigènes, les fragments d'A.D.N.

La figure 1 est une photographie en microscopie électronique d'une microparticule obtenue selon l'exemple 2.

La figure 2 est une photographie en microscopie électronique de microparticules obtenues selon l'exemple 3.

5 Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans en limiter la portée.

Exemple 1

10 Cet exemple illustre le premier procédé de mise en œuvre de l'invention.

On solubilise 80 mg de PLGA dans 80 ml d'acétate d'éthyle. On met 400 mg d'insuline micronisée en suspension dans la solution ainsi obtenue à 250 tours/min et on place la suspension dans un autoclave de 15 capacité 1,0 l. Dans un premier temps on augmente la pression à $100 \cdot 10^5$ Pa en introduisant le CO₂ liquide tout en restant à température constante de 28°C.

20 Le CO₂ à l'état liquide se mélange avec la suspension permettant ainsi de mouiller l'insuline, et permettant aussi d'assurer la précipitation progressive de l'agent enrobant.

On fait passer le CO₂ à l'état supercritique en augmentant progressivement la pression jusqu'à $150 \cdot 10^5$ Pa. On maintient conjointement la température à 40°C. Ainsi on extrait l'acétate d'éthyle. On maintient ces conditions pendant 15 minutes, puis on évacue le mélange 25 CO₂/acétate d'éthyle en décompressant jusqu'à $75 \cdot 10^5$ Pa dans un séparateur en maintenant la température à une valeur supérieure à 35°C. L'acétate d'éthyle est récupéré dans ce séparateur et le CO₂ retourne dans un réservoir.

30 On récupère l'acétate d'éthyle et on réitère les cycles successifs d'introduction du CO₂ liquide, de passage à l'état supercritique et d'évacuation du CO₂ + acétate d'éthyle jusqu'à élimination complète de l'acétate d'éthyle.

La décompression se fait obligatoirement par la phase gazeuse afin de ne pas reconcentrer d'agent enrobant dans l'acétate d'éthyle restant. Après la phase de décompression on peut répéter l'opération plusieurs fois en réintroduisant du CO₂ afin de retrouver une pression de 150 10⁵ Pa et une température de 40°C. Finalement on dépressurise et on extrait le mélange CO₂ + solvant puis on réintroduit du CO₂ frais que l'on porte à l'état supercritique afin d'extraire complètement le solvant. La température dans ce cas est généralement comprise entre 35 et 45°C et la pression entre 180 et 220 10⁵ Pa.

On obtient ainsi 250 mg de microparticules non agrégées de taille moyenne de 3 µm et comprenant 80 à 90 % en poids d'insuline, qui présentent des propriétés de nébulisation améliorées.

Exemple 2

15

Cet exemple illustre le deuxième procédé de mise en œuvre de l'invention.

Dans un autoclave pressurisable et agité de 0,3 l muni d'un insert poreux, on place 150 mg d'albumine de sérum bovin (BSA) préparée par atomisation, et 600 mg de Gélucire® 50/02 sous forme de copeaux.

Du CO₂ est introduit dans l'autoclave, jusqu'à une pression de 95 10⁵ Pa pour une température de 25°C. Le CO₂ est alors à l'état liquide.

L'agitation est enclenchée, et fixée à 460 tours/min. Puis l'autoclave est chauffé jusqu'à 50°C. La pression est alors de 220 10⁵ Pa ; le CO₂ est à l'état supercritique et sa densité est de 0,805 g/cm³.

On laisse le système s'équilibrer pendant une heure. On diminue ensuite la température de l'autoclave à 19°C pendant une durée de 38 minutes en partant de 50°C. La phase en suspension dans le CO₂ supercritique se transforme ainsi en un mélange de CO₂ liquide et gazeux, les particules de principe actif étant en suspension dans le CO₂ liquide. En

dépressurisant ensuite jusqu'à la pression atmosphérique on obtient des microparticules de BSA revêtues de Gélucire® 50/02.

On obtient ainsi 250 mg de particules non agrégées de BSA de diamètre moyen égal à 10 µm enrobées d'une couche de Gélucire® 50/02, 5 dont le rapport massique principe actif/agent enrobant est d'environ 30/70. Ces microparticules présentent des propriétés de nébulisation améliorées.

Exemple 3

10 Cet exemple illustre le deuxième procédé de mise en œuvre de l'invention.

Dans un autoclave pressurisable et agité de 1 l, on place 300 mg d'ovalbumine (OVA) préparée par atomisation, et 300 mg de Gélucire® 50/13 sous forme de copeaux.

15 Du CO₂ est introduit dans l'autoclave, jusqu'à une pression de 109 10⁵ Pa pour une température de 23°C. Le CO₂ est alors à l'état liquide.

L'agitation est enclenchée, et fixée à 340 tours/min. Puis l'autoclave est chauffé jusqu'à 35°C. La pression est alors de 180 10⁵ Pa, le CO₂ est à l'état supercritique.

20 On laisse le système s'équilibrer pendant une heure. On diminue ensuite la température de l'autoclave à 16°C pendant une durée de 43 minutes en partant de 35°C. La phase en suspension dans le CO₂ supercritique se transforme ainsi en un mélange de CO₂ liquide et gazeux. En dépressurisant ensuite jusqu'à la pression atmosphérique on obtient 25 des microparticules d'OVA revêtues de Gélucire® 50/13.

On obtient ainsi 300 mg de particules non agrégées d'OVA de diamètre moyen égal à 9 µm enrobées d'une couche de Gélucire® 50/13, qui présentent des propriétés de nébulisation améliorées.

Exempl 4

Cet exemple illustre le deuxième procédé de mise en œuvre de l'invention.

5 Dans un autoclave pressurisable de 0,3 l muni d'un insert poreux, on place 300 mg de dipropionate de bêclométhasone sous forme de poudre libre préparée par atomisation, et 50 mg de Dilauroyl Phosphatidyl Glycérol (DLPG).

10 Du CO₂ est introduit dans l'autoclave, jusqu'à une pression de 98 10⁵ Pa pour une température de 23°C. Le CO₂ est alors à l'état liquide.

L'agitation est enclenchée, à 460 tours/min. Puis l'autoclave est chauffé jusqu'à 60°C. La pression est alors de 300 10⁵ Pa, le CO₂ est à l'état supercritique et sa densité est de 0,830 g/cm³.

15 On laisse le système s'équilibrer pendant une heure. On diminue ensuite la température de l'autoclave à 20°C pendant une durée de 65 minutes. La phase en suspension dans le CO₂ supercritique se transforme ainsi en un mélange de CO₂ liquide et gazeux, les particules de principe actif étant en suspension dans le CO₂ liquide. En dépressurisant ensuite jusqu'à la pression atmosphérique on obtient des microparticules de 20 dipropionate de bêclométhasone revêtues de DLPG.

On obtient ainsi 200 mg de particules non agrégées de dipropionate de bêclométhasone de diamètre égal à 5 µm enrobées d'une couche de DLPG, dont le rapport massique principe actif/agent enrobant est d'environ 90/10. Ces microparticules présentent des propriétés de 25 nébulisation améliorées.

REVENDICATIONS

1. Microparticule biocompatible destinée à être inhalée comprenant au moins un principe actif et au moins une couche enrobant
5 ce principe actif qui est la couche externe de ladite microparticule, ladite couche externe contenant au moins un agent enrobant, caractérisée en ce que ladite microparticule possède un diamètre moyen compris entre 1 µm et 30 µm, une densité apparente comprise entre 0,02 g/cm³ et 0,8 g/cm³ et qu'elle est susceptible d'être obtenue selon un procédé comprenant les
10 étapes essentielles qui sont la mise en présence d'un agent enrobant avec un principe actif et l'introduction d'un fluide supercritique, sous agitation dans un réacteur fermé.

2. Microparticules selon la revendication 1, caractérisées en ce
15 qu'elles possèdent un diamètre moyen compris entre 1 µm et 15 µm, et de manière encore plus préférée entre 2 µm et 10 µm, une densité apparente comprise entre 0,05 g/cm³ et 0,4 g/cm³, et en ce que le rapport massique principe actif/agent enrobant de cette particule est compris entre 95/5 et 5/95.

20

3. Microparticule selon la revendication 1 ou 2 susceptible d'être obtenue par un procédé comprenant les étapes suivantes :

25

- mettre en suspension un principe actif dans une solution d'au moins un agent enrobant sensiblement polaire dans un solvant organique,
ledit principe actif étant insoluble dans le solvant organique,
ledit agent enrobant sensiblement polaire étant insoluble dans un fluide à l'état supercritique,
ledit solvant organique étant soluble dans un fluide à l'état supercritique,

30

- mettre en contact la suspension avec un fluide à l'état supercritique, de façon à désolvater de façon contrôlée l'agent enrobant sensiblement polaire et assurer sa coacervation,
- extraire实质iellement le solvant au moyen d'un fluide à l'état supercritique et évacuer le mélange fluide SC /solvant,
- récupérer les microparticules.

5 4. Microparticule selon la revendication 1 ou 2, susceptible d'être obtenue par un procédé qui consiste à mettre un principe actif en suspension dans un fluide supercritique contenant au moins un agent enrobant dissous dans celui-ci puis à assurer la coacervation des particules, par modification physico-chimique du milieu.

10 5. Microparticule selon la revendication 3, caractérisée en ce que l'agent enrobant est choisi dans le groupe formé par

- les (co)polymères biodégradables des acides α -hydroxycarboxyliques, notamment les homopolymères et copolymères des acides lactiques et glycoliques, et plus particulièrement les PLA (Poly-L-lactide) et les PLGA (Poly-Lactic-co-Glycolic-Acid),
- les polymères-blocs amphiphiles de type polyacide lactique-polyoxyde d'éthylène,
- les polymères biocompatibles de type polyéthylène glycol, polyoxyde d'éthylène,
- les polyanhydrides, les poly(ortho esters), les poly- ϵ -caprolactones et leurs dérivés,
- les poly (β -hydroxybutyrate), poly(hydroxyvalérat) et les copolymères poly (β -hydroxybutyrate-hydroxyvalérat),
- le polyacide malique,
- les polyphosphazènes,
- 20 30 - les copolymères-blocs de type polyoxyde d'éthylène-polyoxyde de propylène,

- les poly(acides aminés),
- les polysaccharides,
- les phospholipides comme les phosphatidyl glycérols, les diphosphatidyl glycérols à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPG, 5 DMPG, DPPG, DSPG), les phosphatidylcholines, les diphosphatidylcholines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPC, DMPC, DPPC, DSPC), les diphosphatidyl éthanolamines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPE, DMPE, DPPE, DSPE), les diphosphatidyl séries à chaînes de C12 à C18 (DLPS, DMPS, DPPS, 10 DSPS), et les mélanges qui contiendraient les phospholipides cités,
- les esters d'acides gras tels que les stéarates de glycéryle, le laurate de glycéryle, le palmitate de cétyle, ou les mélanges qui contiendraient ces composés,
- les mélanges qui contiendraient les composés cités ci-dessus.

15

6. Microparticule selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'agent enrobant est choisi dans le groupe formé par

- les phospholipides comme les phosphatidyl glycérols, les diphosphatidyl glycérols à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPG, 20 DMPG, DPPG, DSPG), les phosphatidylcholines, les diphosphatidylcholines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPC, DMPC, DPPC, DSPC), les diphosphatidyl éthanolamines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPE, DMPE, DPPE, DSPE), les diphosphatidyl séries à chaînes de C12 à C18 (DLPS, DMPS, DPPS, 25 DSPS), et les mélanges qui contiendraient les phospholipides cités,
- les mono, di, triglycérides dont les chaînes d'acides gras vont de C4 à C22, et les mélanges les contenant,
- les mélanges de glycérides et d'esters de polyéthylène glycol,
- le cholestérol,
- les esters d'acides gras tels que les stéarates de glycéryle, le laurate 30 de glycéryle, le palmitate de cétyle,

- les polymères biodégradables ou bioérodibles solubles dans un fluide supercritique,
- les mélanges qui contiendraient les composés cités ci-dessus.

5 **7. Microparticule** selon l'une des revendication 1 à 6, caractérisée en ce que le principe actif est choisi dans le groupe formé par les protéines et les peptides tels que l'insuline, la calcitonine, les analogues de l'hormone LH-RH, les polysaccharides tels que l'héparine, les anti-asthmatiques tels que le budésonide, le dipropionate de bêclométasone et
10 son métabolite actif le 17-monopropionate de bêclométasone, les hormones béta-estradiol, la testostérone, les bronchodilatateurs tels que l'albutérol, les agents cytotoxiques, les corticoïdes, les antigènes, les fragments d'A.D.N .

15 **8. Microparticule** selon la revendication 2 caractérisée en ce que la microparticule est à libération immédiate et que le rapport massique principe actif/agent enrobant de cette particule est compris entre 95/5 et 80/20.

20 **9. Procédé de préparation de microparticules** destinées à être inhalées et comprenant les étapes suivantes :

- mettre en suspension un principe actif dans une solution d'au moins un agent enrobant sensiblement polaire dans un solvant organique,
25 ledit principe actif étant insoluble dans le solvant organique,
 ledit agent enrobant sensiblement polaire étant insoluble dans un fluide à l'état supercritique,
 ledit solvant organique étant soluble dans un fluide à l'état supercritique,
- mettre en contact la suspension avec un fluide à l'état supercritique, de façon à désolvater de façon contrôlée l'agent enrobant sensiblement polaire et assurer sa coacervation,
30

- extraire substantiellement le solvant au moyen d'un fluide à l'état supercritique et évacuer le mélange fluide supercritique/solvant,
- récupérer les microparticules.

5

10. Procédé de préparation de microparticules destinées à être inhalées qui consiste à mettre, sous agitation dans un réacteur fermé, un principe actif en suspension dans un fluide supercritique contenant au moins un agent enrobant dissous dans celui-ci puis à assurer la coacervation des particules, par modification physico-chimique du milieu.

10/049186

WO 01/12160

PCT/FR00/02282

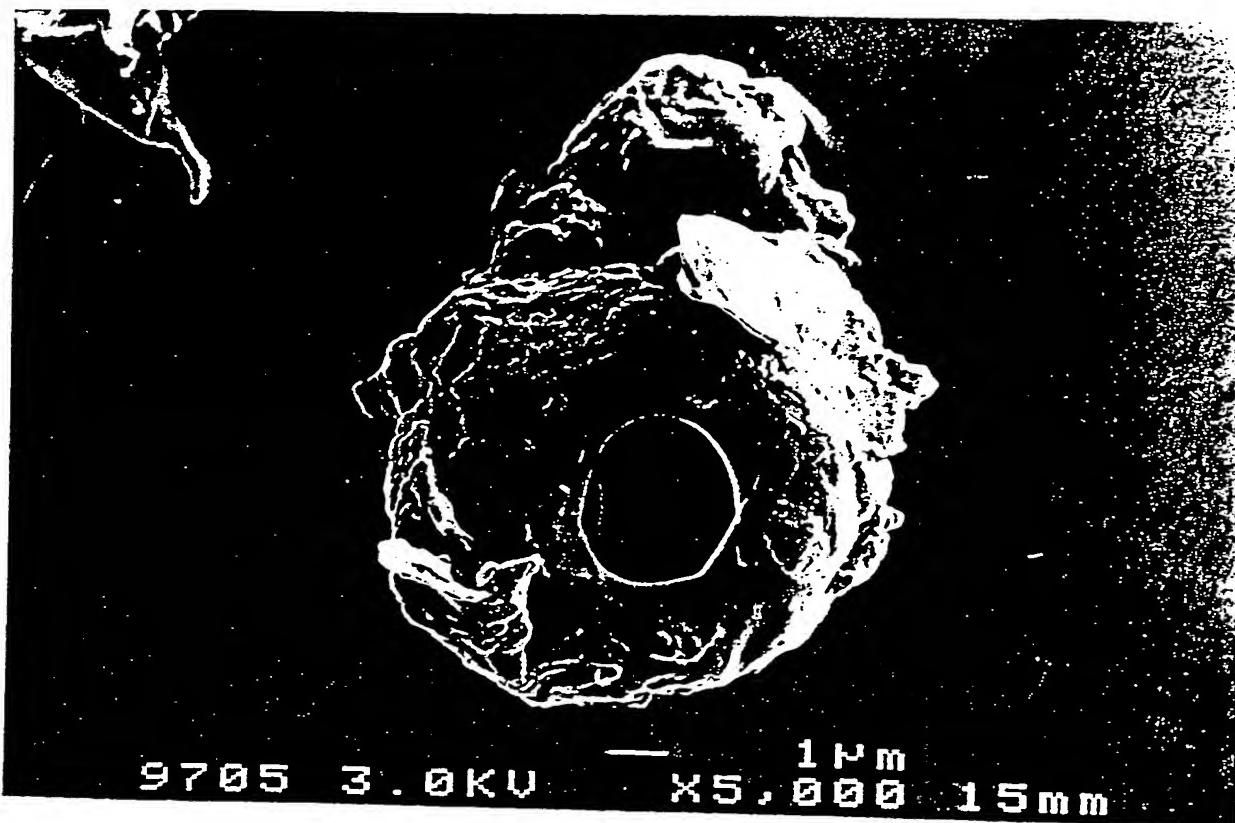


FIGURE 1

TO/049186

WO 01/12160

PCT/FR00/02282

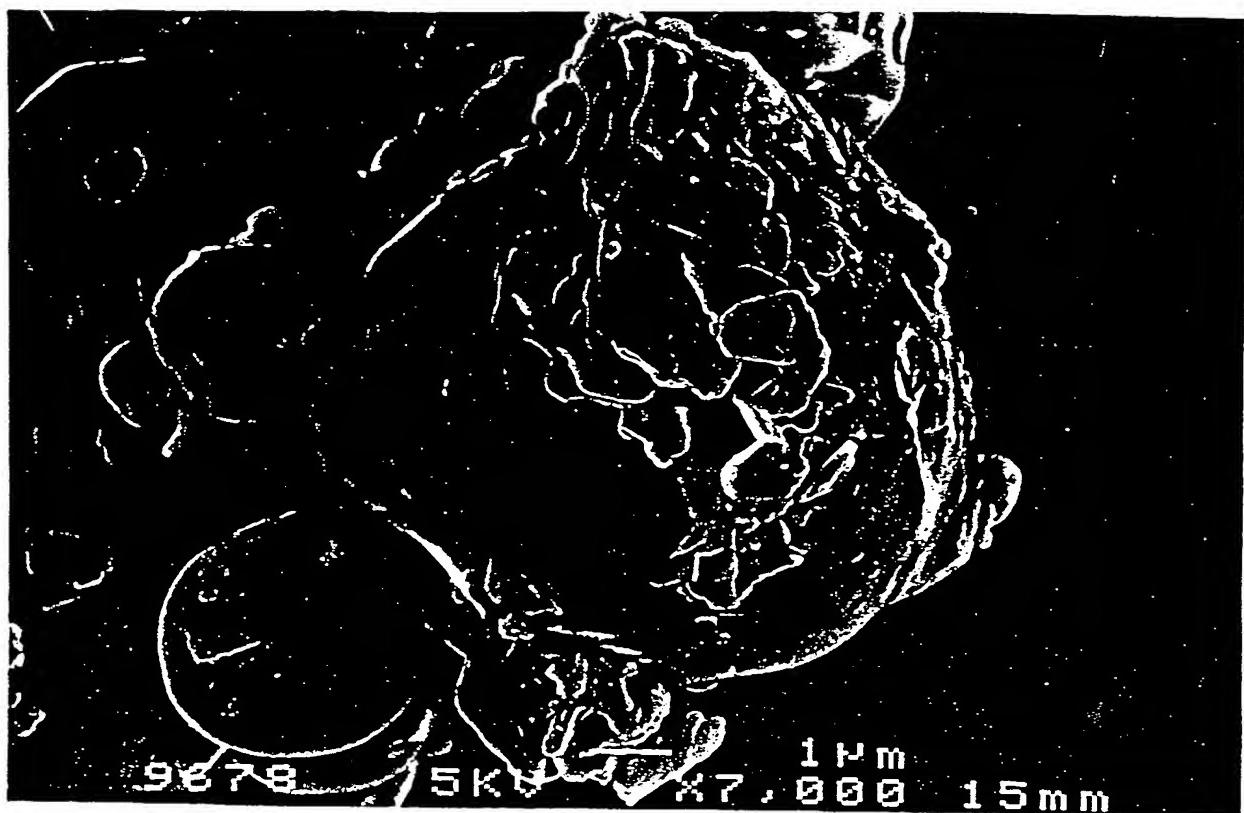


FIGURE 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No
PCT/FR00/02282

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/16 A61K9/50 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ; PENN STATE RES FOUND (US)) 23 July 1998 (1998-07-23) page 8, line 11 - line 14 page 8, line 26 - line 29 page 9, line 12 - line 21 page 9, line 28 - last line page 10, line 12 - line 24 page 20, line 6 - line 9 page 20, line 21 - line 23 page 21, line 3 - line 9; claims 1,3,5,6,9,11,13,14,16; examples 1,5-11 --- -/-</p>	1-8

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 November 2000

Date of mailing of the international search report

17/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 581B Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: [REDACTED] Application No:
PCT/FR [REDACTED] 02282

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 753 639 A (MICROENCAPSULATION CENTRE) 27 March 1998 (1998-03-27) page 2, line 31 -page 3, line 3 page 3, line 9 - line 12 page 3, line 15 - line 23 page 3, line 36 -page 4, line 13 page 4, line 30 -page 6, line 9 page 8, line 7 - line 12 claims 1,2,5,10-14,16; examples ----	1-5,8,9
X	EP 0 706 821 A (MICROENCAPSULATION CENTRE) 17 April 1996 (1996-04-17) column 2, line 25 - line 31 column 2, line 38 - line 41 column 2, line 57 -column 3, line 8 column 3, line 18 - line 29 column 5, line 18 - line 24 column 5, line 18 - line 40 column 5, line 57 -column 6, line 5 column 6, line 19 - line 31 column 7, line 7 - line 39 column 11, line 10 -column 12, line 2 claims 1,5,6,11,17,20; examples ----	1,2,4,6, 8,10
X	WO 96 29998 A (FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS SRL ;PALLADO PAOLO (IT); BENEDETTI LUCA) 3 October 1996 (1996-10-03) page 1, line 5 - line 17 page 5, last line -page 6, line 12 page 8, line 15 - line 19; claims 1,2,5,6,9,10,26,29,30,33; example 9 ----	1,3,5, 7-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No.
PCT/EP 0/02282

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9831346	A	23-07-1998	US	5855913 A	05-01-1999
			EP	0954282 A	10-11-1999
			US	5985309 A	16-11-1999
FR 2753639	A	27-03-1998	AT	194926 T	15-08-2000
			DE	69702666 D	31-08-2000
			EP	0930936 A	28-07-1999
			WO	9813136 A	02-04-1998
EP 0706821	A	17-04-1996	AT	176764 T	15-03-1999
			CA	2201864 A	18-04-1996
			DE	69507891 D	25-03-1999
			DE	69507891 T	14-10-1999
			DK	784506 T	20-09-1999
			WO	9611055 A	18-04-1996
			EP	0784506 A	23-07-1997
			ES	2130666 T	01-07-1999
			GR	3030282 T	30-09-1999
			JP	10510243 T	06-10-1998
			US	6087003 A	11-07-2000
WO 9629998	A	03-10-1996	IT	PD950065 A	30-09-1996
			IT	PD960021 A	05-08-1997
			AU	695207 B	06-08-1998
			AU	5274996 A	16-10-1996
			CA	2216919 A	03-10-1996
			EP	0817620 A	14-01-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar: Internationale No
PCT/FN/02282

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/16 A61K9/50 A61K9/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ; PENN STATE RES FOUND (US)) 23 juillet 1998 (1998-07-23) page 8, ligne 11 - ligne 14 page 8, ligne 26 - ligne 29 page 9, ligne 12 - ligne 21 page 9, ligne 28 - dernière ligne page 10, ligne 12 - ligne 24 page 20, ligne 6 - ligne 9 page 20, ligne 21 - ligne 23 page 21, ligne 3 - ligne 9; revendications 1,3,5,6,9,11,13,14,16; exemples 1,5-11 --- -/-</p>	1-8

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:	<p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p>	<p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>
--	---	--

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
10 novembre 2000	17/11/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Marttin, E
---	--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No
PCT/FRA/02282

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 753 639 A (MICROENCAPSULATION CENTRE) 27 mars 1998 (1998-03-27) page 2, ligne 31 -page 3, ligne 3 page 3, ligne 9 - ligne 12 page 3, ligne 15 - ligne 23 page 3, ligne 36 -page 4, ligne 13 page 4, ligne 30 -page 6, ligne 9 page 8, ligne 7 - ligne 12 revendications 1,2,5,10-14,16; exemples ----	1-5,8,9
X	EP 0 706 821 A (MICROENCAPSULATION CENTRE) 17 avril 1996 (1996-04-17) colonne 2, ligne 25 - ligne 31 colonne 2, ligne 38 - ligne 41 colonne 2, ligne 57 -colonne 3, ligne 8 colonne 3, ligne 18 - ligne 29 colonne 5, ligne 18 - ligne 24 colonne 5, ligne 18 - ligne 40 colonne 5, ligne 57 -colonne 6, ligne 5 colonne 6, ligne 19 - ligne 31 colonne 7, ligne 7 - ligne 39 colonne 11, ligne 10 -colonne 12, ligne 2 revendications 1,5,6,11,17,20; exemples ----	1,2,4,6, 8,10
X	WO 96 29998 A (FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS SRL ;PALLADO PAOLO (IT); BENEDETTI LUCA) 3 octobre 1996 (1996-10-03) page 1, ligne 5 - ligne 17 page 5, dernière ligne -page 6, ligne 12 page 8, ligne 15 - ligne 19; revendications 1,2,5,6,9,10,26,29,30,33; exemple 9 -----	1,3,5, 7-9

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR/00/02282

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9831346 A	23-07-1998	US 5855913 A EP 0954282 A US 5985309 A	05-01-1999 10-11-1999 16-11-1999
FR 2753639 A	27-03-1998	AT 194926 T DE 69702666 D EP 0930936 A WO 9813136 A	15-08-2000 31-08-2000 28-07-1999 02-04-1998
EP 0706821 A	17-04-1996	AT 176764 T CA 2201864 A DE 69507891 D DE 69507891 T DK 784506 T WO 9611055 A EP 0784506 A ES 2130666 T GR 3030282 T JP 10510243 T US 6087003 A	15-03-1999 18-04-1996 25-03-1999 14-10-1999 20-09-1999 18-04-1996 23-07-1997 01-07-1999 30-09-1999 06-10-1998 11-07-2000
WO 9629998 A	03-10-1996	IT PD950065 A IT PD960021 A AU 695207 B AU 5274996 A CA 2216919 A EP 0817620 A	30-09-1996 05-08-1997 06-08-1998 16-10-1996 03-10-1996 14-01-1998